

嗙或特拉唑嗪半衰期长, 并证明引起的首次剂量昏厥较少, 但出现体位性低血压仍是一个问题。与同类药一样, 不宜作为高血压病治

疗的首选药物。

[The medical letter(医学通讯), 1991, 33(838):15]

奥美拉唑(Omeprazole)

姜国华 朱才娟译 张钧校

奥美拉唑是第一个作用于胃酸分泌最后共同环节的新一类药物, 它通过改变胃壁细胞中 H^+/K^+-ATP 酶活性而抑制胃酸的分泌。它的发现使人们对胃分泌机理以及常规胃肠道肿瘤的产生有了新的认识与见解, 并使胃酸性疾病的治疗有了新的发展。但由于与其相关的长期动物实验的毒性结果不断增多, 美国仅批准奥美拉唑短期用于某些患反流性食管炎或佐—埃氏综合症的病人。而在其他许多国家, 所批准使用的范围更为广泛。本文综述讨论奥美拉唑的药理因素和对十二指肠溃疡、胃溃疡、反流性食管炎及佐—埃氏综合症的病人使用该药试验的结果。

一、药理

胃酸分泌, H^+/K^+-ATP 酶及奥美拉唑的作用

胃壁细胞盐酸的分泌最终取决于质子(氢离子)泵的作用。该泵即 H^+/K^+-ATP 酶, 一种存在于膜间的酶, 它通过利用 ATP 代谢释放的能量使质子(确切地是氢离子)透过膜与钾离子交换(见图 1)。 H^+/K^+-ATP 酶由两个亚基组成: 111,000 道尔顿的 α 亚基, 它催化 ATP 的水解并转运离子; 较小的 β 亚基, 其作用未知。在非分泌状态, H^+/K^+-ATP 酶位于细胞浆中的囊泡里。由于囊泡不含钾离子而且囊泡膜对钾离子不通透性, 所以泵是无活性的。当胃壁细胞

被适当的刺激, 如受组胺的激活, H^+/K^+-ATP 酶转移到胃壁细胞分泌小管的浆膜上。其面向胞外的部分因而暴露给钾离子, 并且由于膜对钾离子通透性的增加与之相关, 细胞才能分泌出 pH 大约为 1 的酸。在几个物种中奥美拉唑均已显示其确是通过抑制 H^+/K^+-ATP 酶而抑制酸分泌的。

奥美拉唑是一个 pH 值为 4 的亲脂性弱碱, 在肠中吸收。通过血流到达胃壁细胞。在 pH 接近于 7 时不带电荷。可通过细胞膜。然而, 在具有分泌活性的胃壁细胞的分泌小管中该药因处于 pH 小于 2.0 的环境中, 而开始被质子化。因此它不再有亲脂性, 而被捕获并集中。奥美拉唑本身无活性, 但在酸性条件下被转化成活性形式, 即与胞外表面上的 H^+/K^+-ATP 酶 α 亚基上的半胱氨酸基团上的巯基共价结合生成亚磺酰胺, 从而抑制该酶的活性。服用奥美拉唑后, 酸分泌的恢复几乎一定要有新的 H^+/K^+-ATP 酶蛋白合成才能进行。 H^+/K^+-ATP 酶的半衰期大约为 18 h。

药代动力学和药效学

奥美拉唑遇胃酸降解, 导致其口服生物利用度很低, 因而将其配制成对 pH 敏感, 仅当 pH 大于 6 时释放奥美拉唑的颗粒剂, 这种配方的生物利用度大约为 50%, 口服给药后 2~4 h 达到血药峰值浓度, 且该浓度在治疗的开始几天趋于增加, 可能是由于抑制

胃酸分泌结果的增强使其在胃中降解减少。奥美拉唑血浆半衰期约为 60 min,但由于与 H^+/K^+-ATP 酶共价结合,单剂量作用持续时间超过 24 h,因此对胃酸分泌抑制程度与血药浓度并无相关性。但与血药浓度一时间曲线下面积相关。服用 20 mg 单剂量的奥美拉唑 4~6 h 后可抑制 65% 胃酸分泌,24 h 后则为 25%,但随着持续给药抑制作用不断增强,在 4 个剂量后达稳态水平,这种活性递增既由于生物利用度提高也由于抑制了更多的 H^+/K^+-ATP 酶分子,每日以 20 mg 奥美拉唑治疗时,酸分泌的稳定抑制有着广泛的个体差异:据报道,根据服药后 24 h 内酸分泌的测量,有 35%~65% 的分泌受抑制,而根据对服药后 24 h 时胃内酸度 pH 测定,受到抑制的范围则达 30%~100%。对某些患者,每日两次 150 mg 雷尼替丁在 24 小时内抑制胃酸比每日 20 mg 奥美拉唑确实更有效。随着奥美拉唑剂量的增大、两组病人间的差异缩小,对酸分泌的抑制也更明显,治疗停止后,酸分泌恢复到治疗前水平至少需要 3 d,不会发生反跳性分泌过多。

代谢

在血浆中发现奥美拉唑两个主要代谢物是其磺化物和羟基奥美拉唑。它们均无抑制胃酸分泌作用,且在排出体外之前均进一步被代谢。80% 的代谢物经尿排出,其余 20% 经胆汁分泌后随粪便排出体外。因为奥美拉唑被肝细胞色素 P-450 系统广泛代谢,与其他药物可能有相互作用(见后)。对于肾功受损者该药的药代动力学没有改变。但对老年患者和肝功能受损患者,该药的代谢变慢,生物利用度远高于对照组,不过无需调整剂量。

奥美拉唑的其它作用

奥美拉唑并不抑制内源因素的分泌,所以 VB₁₂ 晶体的吸收是正常的,但与蛋白结合的 VB₁₂ 的吸收被减少,奥美拉唑长期治疗

并未显示出会引起体内 VB₁₂ 缺乏症。奥美拉唑使胃蛋白酶原的分泌略有降低,可能是因为它降低了胃液的酸度和容量,并且在奥美拉唑治疗期间血清中胃蛋白酶原浓度上升,奥美拉唑对食管压力和胃的排空无影响,与胃 H^+/K^+-ATP 酶相似的酶可存在于结肠和肾脏中,但由于这些酶不处于酸性环境中,奥美拉唑在这些部位不会被捕获或产生活性。

由于胃窦 G 细胞的胃泌素的释放随胃内 pH 降低而受抑制,随 pH 上升而兴奋,因此任何药物能明显抑制胃酸分泌均可导致血浆中胃泌素浓度的增加。多次给予大剂量奥美拉唑后,可使老鼠血浆中胃泌素浓度增加,使窦 G 细胞胃泌素——免疫色斑增加,以及 D 细胞生长激素释放抑制因子的免疫色斑减少。更重要的是,在头 2 年毒理研究中,给予老鼠(不是小鼠)奥美拉唑后导致胃体类癌瘤和某些酸性粘膜内分泌细胞和类肠嗜铬样细胞增生。类癌瘤在 4 种剂量的雌鼠中更为多见。按照每千克体重每日给予奥美拉唑 1.7 mg 的老鼠有 2% 发现类癌瘤,而每日每千克体重给药 140 mg,则有 40% 长出类癌瘤。任何对照组的老鼠未发现肿瘤。这些结果使美国食品和药物管理局重新将奥美拉唑的治疗期限于 8 wk,除非病人患有佐一埃氏综合征,此后就进行广泛研究以解释奥美拉唑引起老鼠这些变化的机理,奥美拉唑诱导的高胃泌素血症与类肠嗜铬样细胞增生之间有着密切的相关性,即使用药长达 1 年,这些变化也是可逆的。窦切除术可消除奥美拉唑一诱导的高胃泌素血症和类肠嗜铬样细胞增生。然而,静脉输注 4 wk 胃泌素可产生类肠嗜铬样细胞增生,其他研究表明,各种能抑制胃酸分泌的药物均能引起老鼠的高胃泌素血症、类肠嗜铬性细胞增生和胃类癌瘤。它们包括 H_2 -受体拮抗剂雷尼替丁,Loxidine、Ciprofibrate 及机理不明、可抑制酸分泌的一些有关低酯化合物。进一步研

究表明, 未经治疗的老鼠组, 在 3/4 胃底切除后, 出现胃酸过多症, 并伴随高胃泌素血症, 类肠嗜铬样细胞增生和胃类癌瘤不断生长, 基于这些研究, 并非全部的研究者认为奥美拉唑不是老鼠的直接致癌物, 但它通过抑制胃酸分泌而引起高胃泌素血症, 后者刺激肿瘤形成导致类癌瘤、人体出现奥美拉唑诱导的高胃泌素血症危险性在副作用一节中讨论。

二、奥美拉唑与胃酸性疾病

十二指肠溃疡

几项早期研究证实了不同口服剂量奥美拉唑对十二指肠溃疡愈合以及症状缓解的效果, 每日 10 mg 奥美拉唑 2 wk 治愈率为 50%, 而每日 20 mg、30mg、40mg 以及 60mg 的治愈率分别是 63%~79%、73%~88%、93% 和 57%~100%、4wk 后, 所有日剂量大于 10 mg 治愈率均达到 90%~100%, 因而, 大多数连续研究中常用日剂量为 20 mg, 所有剂量都使症状迅速缓解。

至少已进行了 16 项奥美拉唑与 H_2 -受体拮抗剂随机对照试验, 经过 2wk 治疗, 日服 20 mg 奥美拉唑, 有 42%~83% 的病人溃疡愈合, 日服 300 mg 雷尼替丁, 则有 34%~65% 的病人愈合, 在该个别研究中, 奥美拉唑的治疗优势达 -2%~+30%, 4wk 后, 服用奥美拉唑的有 82%~97% 病人溃疡愈合, 服用雷尼替丁的则有 63%~96% 病人溃疡愈合, 奥美拉唑的治疗优势达 -5%~19%。经新的分析结果表明, 在给予每 20 mg 奥美拉唑或 300 mg 雷尼替丁持续 2wk 的 8 项研究中, 愈合的混合差异达 14.1% (置信区间 95%, 8.2~20.2), 奥美拉唑显著占优势。4wk 周后差异变小 (8.7%), 但仍很显著。奥美拉唑每日剂量超过 20 mg, 有利于奥美拉唑的差异更大 (图 2), 在疗程持续 6~8wk 周的 5 项研究中, 分析的结果再次证实奥美拉唑的优越性 (愈合混合差异值 5.9%, (置信区间 95%, 2.5~9.0), 同样两类药

物, 吸烟比不吸烟者愈合得慢, 大溃疡比小溃疡慢, 愈合速度、愈合率的地区性差异: 美国和加拿大的患者要低于香港的。

尽管两类药物对缓解症状均有效, 在研究的几个项目中, 有更多用奥美拉唑的患者经 2wk 周治疗后症状消失, 有 5 项试验差别显著, 在另外两项试验中, 服用奥美拉唑比服用雷尼替丁日间疼痛的频度少, 而且 6 次试验中, 有 3 次用奥美拉唑的病人显著减少了抗酸药的用量。

在 5 项公开报道的研究中, 总共有 85 名顽固性十二指肠溃疡的病人, 用标准剂量或大剂量 H_2 -受体拮抗剂治疗至少两个月以上, 仍未愈合。每日用 40 mg 奥美拉唑治疗, 98% 的病人在 4~8 wk 内溃疡愈合。在一项随机对照试验中, 119 名对常规治疗耐受的溃疡病人 (88% 的患者是十二指肠溃疡), 每日服用 40 mg 奥美拉唑或继续服用 H_2 -受体拮抗剂。8 wk 后, 前者的 98% 溃疡愈合, 后者的 60% 愈合 ($P < 0.001$), 然而, 在一项双盲试验中, 用 H_2 -受体拮抗剂治疗 6 wk 后溃疡未愈合的病人每日用 20mg 奥美拉唑治疗或用 150 mg 雷尼替丁每日 2 次, 8 wk 后, 每组的治愈率均为 80%, 因此仅在该项试验中, 奥美拉唑日剂量为 20mg, 而非 40 mg, 在治疗顽固性溃疡中, 未能证实其优越性。

用 H_2 -受体拮抗剂治疗愈合的十二指肠患者, 在最初 6 个月中复发率是 50%~60%, 停止用奥美拉唑, 6 个月后患者溃疡复发占 41%~44%, 12 个月后复发为 88%。四项对照试验中, 有一项接受奥美拉唑治疗者 8 wk 后的复发率较低, 但其他 3 项试验中, 服用奥美拉唑和 H_2 -受体拮抗剂者 6 个月的复发率相似 (41%~72%)。

总之, 用奥美拉唑治疗十二指肠溃疡患者的结果表明, 每日 20 mg 奥美拉唑的剂量比标准剂量 H_2 -受体拮抗剂愈合更快, 但随疗程延长两者间的差异不断缩小, 对顽固

性溃疡病人, 每日 40 mg 奥美拉唑 往往是有效的, 但停止治疗后的复发率与停止服用 H_2 -受体拮抗剂的复发率相似。

这些结果与治疗十二指肠溃疡的决定因素取决于抑制酸的程度和持续时间的理论是一致的。

胃溃疡

早期的非对照试验证实, 每日 30mg 奥美拉唑治疗 2 wk, 有 22%~27% 的胃溃疡病人愈合, 4 wk 后的愈合率是 69%~72%, 而那些接受 6~8wk 治疗的愈合率达 92%~100%, 在一项试验中, 每日奥美拉唑 10 mg 比每日 30 mg 6 wk 后的治愈率要高, 但治疗 6 wk 后的治愈率则是相似的。

将各种剂量的奥美拉唑与 H_2 -受体拮抗剂进行随机对照试验比较, 两类药物对于患胃体溃疡、胃窦溃疡或幽门前溃疡的患者, 都是有效的; 服用奥美拉唑治疗 6~8wk, 86%~96% 的病人溃疡愈合, 用 H_2 -受体拮抗剂治疗的病人有 78%~90% 愈合, 用 Dersimonian 和 Larid 分析法分析后表明: 每日 20 mg 奥美拉唑比 H_2 -受体拮抗剂治疗显著有效要在 8 wk 后才显示, 30 到 40 mg 奥美拉唑也仅在治疗 4 wk 后才明显, 然而当使用 Poto 法时, 所有的差异均是显著的, 在所有这些试验中, 不管所用的药品, 大面积溃疡病人要比小面积溃疡病人愈合得慢, 但仅有一项试验吸烟者的愈合率下降。在一项试验中, 幽门前溃疡比胃体溃疡愈合得快, 但另一项试验无此结果, 有一份报告指出对同时服用非甾体消炎药的病人, 奥美拉唑对于雷尼替丁的优越性尤为显著, 大多数试验, 症状反应无区别, 但有 3 项试验, 服用奥美拉唑的病人中有更多人在 1~4 wk 后症状消失。在一项试验中, 服用奥美拉唑的病人抗酸药的用量减少。

在以 H_2 -受体拮抗剂治疗至少 2 个月没有愈合的 82 名胃溃疡病人中, 以每日 40 mg 奥美拉唑治疗 8 wk 周, 有 96% 愈

合, 奥美拉唑对顽固性吻合溃疡的病人也有效。

在两组对照试验中, 停止治疗 6 个月后, 胃溃疡的复发率分别是 35% 和 47%, 用奥美拉唑和 H_2 -受体拮抗剂治疗复发率无差别。幽门前溃疡或吸烟的患者很容易复发。

总之, 结果表明, 奥美拉唑对胃溃疡的愈合率仅稍高于 H_2 -受体拮抗剂, 并且复发率是相近的。因此, 对大多数胃溃疡病人而言, 奥美拉唑很少或几乎没有什么优点, 然而对顽固性胃溃疡的患者, 每日 40mg 奥美拉唑要比继续用 H_2 -受体拮抗剂治疗更为有效。

反流性食管炎

对食管炎患者仅进行了两种剂量奥美拉唑的研究, 其中, 每日 30 mg 奥美拉唑, 8 wk 后, 8 名患者中有 7 人痊愈。在随后的双盲试验中。用安慰剂每日 20、40 mg 奥美拉唑治疗, 4 wk 后的治愈率分别是 6%、70% 和 82%。这些结果高于用 H_2 -受体拮抗剂治疗约为 60% 的治愈率。两种剂量的奥美拉唑对症状缓解均为有效, 但 40 mg 的剂量以更大百分率消除病人的症状。

在随机对照试验中, 用奥美拉唑治疗 4 wk 后, 食管炎治愈率为 57%~74%, 8wk 后为 78%~87%, 而用雷尼替丁治疗的可比值分别为 27%~43% 和 28%~56%。在治疗 4 wk 和 8 wk 后均分析证实奥美拉唑具有显著的治疗优势, 要高出 35%~40%。可根据食管炎严重程度分类, 普通分类法规定 I 级食管炎为粘膜红斑, 有或无脆性, II 级食管炎为浅层非融合的溃疡症、III 级食管炎为融合的溃疡症、IV 级则为广泛的粘膜损害、狭窄形成, 缩短或为巴雷特食管炎。在对根据食管炎所分类的各级病人的研究中, 严重的病人, 经治疗 4 wk 和 8 wk 后, 奥美拉唑与 H_2 -受体拮抗剂相比优势不大。总之, 服用奥美拉唑使症状完全缓解的病人占

61%~74%，服用 H_2 -受体拮抗剂的占12%~33%，奥美拉唑缓解胃灼热可达82%~94%， H_2 -受体拮抗剂为31%~55%，所有剂量奥美拉唑缓解症状均比 H_2 -受体拮抗剂更为有效，两项试验中，服用奥美拉唑的患者明显减少了抗酸药用量。

曾用大剂量 H_2 -受体拮抗剂至少治疗三个月后而无改善的食管炎病人，改用40mg/d 奥美拉唑治疗（共175例），其效果在各个公开研究中已有报导，这些研究中包括有许多曾患过食管炎主要并发症及在研究前经过食管手术的病人。经过奥美拉唑4~12wk 治疗后，获痊愈的病人占90%~100%。在一项双盲对照试验中，98名顽固性食管炎患者每日接受40mg 奥美拉唑或每日2次300mg 雷尼替丁，连续12周；接受用奥美拉唑的食管炎有90%病人痊愈，而接受雷尼替丁仅47%痊愈($P < 0.001$)

在用奥美拉唑或雷尼替丁治疗期间，无论食管炎是否愈合，治疗停止后，会很快复发，60%的病人在3个月后复发，6个月后代达80%~90%，而有一组顽固性食管炎的患者，在奥美拉唑治疗痊愈后，每日服用20mg 维持剂量的奥美拉唑，6个月内仅19%患者复发。

将奥美拉唑与 H_2 -受体拮抗剂相比，奥美拉唑对大多数十二指肠溃疡患者略显优势，而对胃溃疡的病人则无什么优势，但奥美拉唑对各级反流食管炎患者的症状缓解、粘膜愈合均比 H_2 -受体拮抗剂大，且有效得多。对许多病人来说，这是唯一能使粘膜愈合的药物。然而由于高复发率，往往需要长期治疗，尽管奥美拉唑很成功，但长期治疗对胃可能的危害使对慢性，严重的食管炎的治疗成为问题(见后述)。

佐一埃氏综合症

佐一埃氏综合症的患者过量分泌胃酸，故需大剂量 H_2 -受体拮抗剂使酸分泌降至安全水平。用 H_2 -受体拮抗剂治疗可以防止经

常性的胃酸过量分泌。例如严重的并发性消化性溃疡、腹泻及吸收障碍，剂量必须大到足以将酸分泌降至10 meq/h以下(或者如果病人患有严重的食管炎或胃曾经部分切除，则 < 5 meq/h)。几乎所有的病人需每6h时给一次药，而且有些病人需要雷尼替丁量达到9600 mg/d 之多。奥美拉唑已用于被认为对 H_2 -受体拮抗剂治疗抗药的佐一埃氏综合症的病人，然而在大多数病例来说尚未达到该药的足够的剂量。奥美拉唑解决了几乎所有病人与酸有关的问题，包括那些尽管按规定标准酸分泌已下降，但仍有症状或粘膜疾病的患者(包括复发性食管狭窄)。进一步用奥美拉唑降低酸排出即刻见效。奥美拉唑所用剂量范围为每日20mg 至每日三次每次120mg，调整剂量至病人酸排出量低于10 meq/h，中等剂量约为每日80mg，虽然有25%的患者每日一次120mg 不能控制酸分泌，但若日剂量等分(每12h 小时60mg)，可以控制各种情况的酸分泌。有一些佐一埃氏综合症的患者经常服用大剂量的奥美拉唑已超过5年。

对于佐一埃氏综合症的患者，与 H_2 -受体拮抗剂相比，奥美拉唑有一优点：每日需服药片的数量和剂量都少，而且在长期治疗中。几乎没有患者需要增加剂量，且对某些病人，奥美拉唑是解除所有症状和粘膜疾病的唯一药物。此外，对这些病人奥美拉唑通常不会引起患者胃酸缺乏，连续服用4年以上也未引起胃泌素血浆浓度增高和胃粘膜的改变(见后述)，奥美拉唑是目前佐一埃氏综合症患者的首选药物。

三、副作用和毒性

一般作用

自1983年以来，临床试验已有19,000多例给予奥美拉唑，只有患佐一埃氏综合症和顽固性胃酸型病者接受奥美拉唑持续数周以上，不过由奥美拉唑引起的副作用的频率与安慰剂及 H_2 -受体拮抗剂相似，并经实

实验室检验结果也无持续性异常,包括甲状腺和肝功,奥美拉唑虽然对肾上腺甾类化合物的合成有轻微的抑制作用,它对肾上腺和其它内分泌功能无重要临床意义。奥美拉唑与肝脏的细胞色素 P-450 系统的相互作用,并抑制某些药物的代谢(右旋华法令、苯妥英、安定、安替比林和氨基比林)而对其它无作用(心得安、左旋华法令、茶碱)。由于奥美拉唑可延长苯妥英和华法令的消除作用,应密切监护同时服用这些药物的病人,尽管奥美拉唑已被证实无明显副作用,但上市后的监督还是很重要的,以确认本药的安全性。

对胃及胃泌素的作用

与奥美拉唑安全性有关的主要问题是能使老鼠产生高胃泌素血症及胃类癌瘤的问题,而这些发现对人是一种暗示。慢性的高胃泌素血症能导致人体类肠嗜铬样细胞增生和胃体类癌瘤,尽管胃类癌瘤很少与高胃泌素血症有关,且恶性率较低。胃萎缩和胃酸缺乏的病人(无论是否有恶性贫血、有高胃泌素血症和类肠嗜铬样细胞增生),被发现胃类癌瘤约占 5%。由于这些病人经窦切除术后胃类癌瘤消失,且胃泌素血浓度的正常化,已有几份报告,所以所有这些病人是真的肿瘤还是简单的增生尚是疑问。凡佐一埃氏综合症的患者均有高胃泌素血症,大部分有类肠嗜铬样细胞增生,而大约 3% 有类癌瘤。然而,90% 以上的类癌瘤发生于 I 型多发性内分泌瘤的病人中,包括只占全部佐一埃氏综合症患者 25% 的亚群。这些数据表明,除胃泌素以外的这一因素对佐一埃氏综合症患者胃类癌瘤形成具有重要性。

血浆胃泌素浓度升高是对胃酸分泌抑制的反应,人不如老鼠明显。即使如此,奥美拉唑在禁食和饭后使血浆胃泌素浓度增长 2—4 倍,偶有 10 倍,中断奥美拉唑后 2~4 wk,血浆胃泌素浓度才恢复正常。有些实验已测出 24h 血浆胃泌素浓度的分布图,每

日服用 20 mg 奥美拉唑的病人 24 h 胃泌素增加量要远大于每日 2 次服用雷尼替丁的病人,但类似于壁细胞迷走神经切除的患者,并大大低于患恶性贫血的病人可能产生的增加量,一些有关在治疗前胃泌素正常水平病人长期用奥美拉唑治疗(20~60mg/d)的有限数据表明,这些治疗最初可导致高胃泌素血症。血浆胃泌素水平的增加一般为 3 倍,偶见高达 10 倍、血浆胃泌素水平在三个月后可能会稳定或继续升高。例如,在一项试验中,25% 的病人在治疗一年后血浆胃泌素浓度超过 500 pmol/L。

已有人研究了短期及长期用奥美拉唑治疗(20~60 mg/d, 6 wk),对胃泌酸粘膜内分泌细胞(内含类肠嗜铬样细胞)的影响,用奥美拉唑治疗 6 wk 或 16 wk,对内分泌细胞的数目没有影响,有些患顽固性胃酸性疾病的病人(不包括其他病人),经奥美拉唑治疗 1~2 年后,胃粘膜内分泌细胞的数目有轻度而又显著的增长,至于那些有高胃泌素血症和类肠嗜铬样细胞增生的佐一埃氏综合症的患者用奥美拉唑(该药没有改变这些病人的血浆胃泌素浓度)进行长达 4 年的治疗并未引起类肠嗜铬样细胞数目的进一步增加。

总之,虽然短期用奥美拉唑治疗可明显导致轻度的高胃泌素血症,但仍是安全的,长期治疗可引起足以导致类肠嗜铬样细胞增生高胃泌素血症,对某些病人还可能引起类癌瘤。然后,唯有长期研究才能确定发生这种情况的危险性并明确其危险性与治疗利益的权衡关系。例如,严重的食管炎老年患者,用奥美拉唑长期治疗是安全的,而年轻的患者这样治疗就可能有患胃类癌瘤的危险,并需要其他的治疗以对抗这种危险。年轻的患者可以选择其他的疗法。包括:抗反流手术、间歇性奥美拉唑治疗(小剂量或全剂量),继续以大剂量 H_2 -受体拮抗剂治疗,或者继续用奥美拉唑治疗并结合窦切除术以消除高胃泌素血症。目前一个正在研究的可能性是

每周用奥美拉唑治疗 3 天,以减少十二指肠溃疡的复发,但不能用于食管炎。

由于奥美拉唑象 H_2 -受体拮抗剂一样抑制胃酸的分泌,其治疗与胃中细菌菌落的数目和亚硝酸水平的可逆性增加有关。这些变化在理论上可导致患胃肠道损伤和胃癌的危险性增加,有人已提出了长期高胃泌素血症可能是结肠癌诱因的说法,但这显然因恶性贫血患者的结肠癌发病率并未增加而被否定。

奥美拉唑对胃酸性疾病可能的作用

奥美拉唑用于短期治疗是安全有效的,与常规剂量的 H_2 -受体拮抗剂相比可使十二指肠溃疡和可能的胃溃疡更迅速地愈合,并能使对常规剂量和大剂量 H_2 -受体拮抗剂有耐药性的溃疡愈合,更为重要的是,在治疗反流性食管炎方面,奥美拉唑明显优于 H_2 -受体拮抗剂,并且对佐一埃氏综合症患者而言目前是最佳可选用的药物。此外,静脉用奥美拉唑虽尚未普遍应用,但确能有效

地减少胃酸分泌,因而在特别护理组可发现该药在使用。然而,在很多情况下,奥美拉唑的确切作用尚需明确的规定。虽然,奥美拉唑使用胃溃疡愈合比 H_2 -受体拮抗剂快得多,但只要给足够长的时间,后者能使这些溃疡的愈合率在 90% 以上,因而,对绝大多数十二指肠溃疡或胃溃疡的病人而言,奥美拉唑治疗并无明显的优越性,另一方面,对于一些反流性食管炎的患者,奥美拉唑是唯一能缓和症状并使粘膜愈合的药物,然而,因为奥美拉唑治疗后的复发率与其他药品相似,重症病人往往需要用奥美拉唑长期治疗。即便长期治疗有危险,但只要治疗前,可使人消除顾虑,再次保证:如果我对服用奥美拉唑的病人不断监护,就能测定其危险性。

(参考文献 181 篇,略)

[The new England Journal of medicine (英国新医学杂志), 24(4): 965~975, 1991]

一起药疗事故分析

昆明 39530 部队门诊部(昆明 650031) 黄循裕

1989 年 6 月 9 日下午,患者黄某因腹痛到某卫生所就诊。医师处方是阿托品注射液 0.5 mg 肌注,而药房值班员误将 5mg 一支的阿托品发给患者,治疗室值班员未经核对即给患者注射,导致阿托品中毒,后经抢救未致严重后果。

这起药疗事故的主要教训有三,一是值班人员责任心不强,没有严格按照查对制度核对药品含量,未起到把关作用。二是药房药品管理混乱,此种阿托品注射液为特定超

极量规格,其包装盒上显要位置印有“毒字”样,按照药品管理规定应单独存放,然而药房却把它与普通规格的阿托品混放在一起,这就潜伏着事故隐患。三是制度不健全,该卫生所治疗室、药房均未挂查对制度,工作人员查对观念差,安全防事故意识淡薄。本例药疗事故提示我们,调配和治疗都是防事故的主要关卡,任何一个关卡有所忽视,都可能导致严重后果。